

KARL LANDSTEINER

L'homme des groupes sanguins

Karl Landsteiner (1868-1943) est connu comme le « père fondateur » des groupes sanguins puisqu'il découvrit, en 1900-1901, les premiers et principaux d'entre eux, les groupes du système ABO. Cela lui valut le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1930. Mais son action ne se borna pas à cette découverte ; il fut un chercheur inlassable, et son œuvre, immense, comporte plusieurs autres contributions majeures au progrès de la recherche médicale.¹

par **Jean-Pierre Aymard** •

UNE JEUNESSE VIENNOISE (1868-1896)

Landsteiner naît le 14 juin 1868 à Baden, petite ville thermale et touristique au sud de Vienne (Autriche). Il est l'unique enfant de Leopold Landsteiner (1817-1875), journaliste, directeur du quotidien *Morgenpost*, et de son épouse, née Franziska Hess (1837-1908). La famille appartient à la bourgeoisie juive aisée de Vienne. Après de solides études secondaires conclues par sa Matura* en juillet 1885, Landsteiner entre à la faculté de médecine de Vienne. Il devient docteur en médecine en février 1891, puis entreprend une longue formation postdoctorale (1891-1895), originale par plusieurs longs séjours dans des laboratoires de chimie renommés, à Würzburg, Munich et Zurich. Landsteiner se détourne de la médecine clinique, qu'il n'exercera jamais, et exprime son attente pour une carrière de recherche en biologie.

• Établissement français du sang Lorraine-Champagne, site de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France.
jean-pierre.aymard@efs.sante.fr

LANDSTEINER ASSISTANT (1896-1907), LA DÉCOUVERTE DES GROUPES ABO

En janvier 1896, Landsteiner devient assistant à l'Institut d'hygiène de la faculté de médecine de Vienne, dirigé par Max Gruber. On y étudie le « phénomène de Pfeiffer »**, que Gruber et son équipe sont parvenus à reproduire *in vitro* (en présence de sérum d'un cobaye immunisé, les vibrions s'immobilisent et s'agglutinent en amas), puis à étendre à d'autres bactéries (dont *Salmonella typhi*, pour application chez l'homme au diagnostic de la fièvre typhoïde). Landsteiner est intégré à ces recherches : il applique le modèle de Pfeiffer chez le cobaye à l'analyse de l'effet pathogène *in vivo* et de l'agglutination *in vitro* de diverses bactéries, dont *Bacillus typhimurium*.²

* « Maturitätsprüfung », familièrement appelée « Matura », équivalent de notre baccalauréat.

** Bactériologiste allemand, élève de Koch, Richard Pfeiffer étudie en 1894-1895 l'infection expérimentale du cobaye par *Vibrio cholerae* : après injection intrapéritonéale de vibrions, il constate leur mobilité et leur multiplication jusqu'à la mort de l'animal. En revanche, la même injection à un cobaye rescapé d'une précédente injection n'est pas mortelle : c'est le « phénomène de Pfeiffer ».



◀ Karl Landsteiner au début de ses années d'assistantat (vers 1896).

À l'été 1897, Landsteiner quitte l'Institut d'hygiène pour un poste d'assistant à l'institut d'anatomo-pathologie d'Anton Weichselbaum. Il y poursuit les travaux entrepris chez Gruber mais s'écarte de la bactériologie. Conservant le modèle expérimental de Pfeiffer, il injecte dans la cavité péritonéale de lapins des hématies (sang défi-briné) de divers animaux et observe que le pouvoir d'hémolyse et d'agglutination *in vitro* du sérum de ces lapins apparaît spécifique d'espèce : ainsi, l'augmentation du pouvoir agglutinant du sérum de lapins ayant reçu des hématies de chien est particulièrement nette avec les hématies de chien. Enfin, Landsteiner explore les propriétés agglutinantes du sérum humain sur les hématies humaines ; les conclusions de ses recherches paraissent dans un article de 1901 de la *Wiener Klinische Wochenschrift*,³ qui fonde l'existence des groupes sanguins :

– l'agglutination d'hématies humaines par le sérum d'autres individus est un phénomène normal (et non, comme



▲ Karl Landsteiner (assis à l'extrême gauche) avec Anton Weichselbaum (assis au centre) et son équipe de l'institut d'anatomo-pathologie de la faculté de médecine de Vienne, en 1905.

Tabelle I, betreffend das Blut sechs anscheinend gesunder Männer.

Sera						
Dr. St.	+	+	+	+	+	+
Dr. Plecn.	+	+	+	+	+	+
Dr. Sturl.	+	+	+	+	+	+
Dr. Erdh.	+	+	+	+	+	+
Zar.	+	+	+	+	+	+
Landst.	+	+	+	+	+	+
Blutkörperchen von:	Dr. St.	Dr. Plecn.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.

▲ **Tableau I de l'article de Landsteiner de 1901.**³ On remarque que Landsteiner (Landst.) et Stoerk (Dr St.) sont du même groupe, puisque leurs sérums (lignes 1 et 6) agglutinent toutes les hématies sauf celles du même groupe : c'est le groupe C (maintenant appelé O), Sturl (Dr Sturl.) et Erdheim (Dr Erdh.) sont du même groupe (identité de leurs lignes et colonnes) ; ce groupe (A, ou B ?) est différent de celui de Landsteiner et Stoerk. Leur sérum n'agglutine que les hématies des deux personnes restantes, Pletschnig (Dr Plecn.) et Zaritsch (Zar.), qui appartiennent à un troisième groupe (B, ou A ?).



▲ Landsteiner dans son laboratoire, vers 1930, à l'époque de son prix Nobel.

on le croyait jusqu'alors, la conséquence de maladies, éventuellement infectieuses) ;

– cette agglutination obéit à des règles, permettant de répartir les individus en trois groupes, A, B et C :

- le sérum d'un sujet A agglutine les hématies des sujets B, mais pas celles des autres sujets A,
- les hématies des sujets A sont agglutinées par le sérum des sujets B,
- le sérum d'un sujet C agglutine les hématies des sujets A et B, mais pas celles des autres sujets C.

Landsteiner insiste sur l'intérêt de ce travail en médecine légale mais, curieusement, mentionne à peine son intérêt transfusionnel. La découverte des groupes ABC est donc l'aboutissement d'une lente progression intellectuelle, faite de glissements successifs : glissements méthodologiques, depuis l'agglutination des bactéries jusqu'à l'agglutination d'hématies animales puis humaines, glissements conceptuels, depuis un phénomène pathologique d'origine infectieuse jusqu'à un phénomène physiologique. La découverte des groupes sanguins apparaît ainsi comme la lointaine conséquence, lentement mûrie entre 1896 et 1901, des travaux sur le phénomène de Pfeiffer confiés par Gruber au jeune Landsteiner.

Le groupe AB, plus rare, ne sera intégré au système qu'après le travail d'Alfred Decastello et Adriano Sturlì en 1902.⁴ Enfin, ce sont Emil von Dungern et Ludwik Hirsfeld qui proposent, vers 1910, de nommer le groupe C par la lettre O et donnent au système son architecture actuelle, avec ses quatre groupes définis par la présence, ou l'absence, de deux agglutinines sériques (α et β) et de deux agglutinogènes érythrocytaires (A et B).

Pendant son assistantat chez Weichselbaum, Landsteiner fait aussi d'importants travaux de syphiligraphie : il établit la transmissibilité de la syphilis au singe, démontre la contagiosité des gommages syphilitiques, fait une analyse critique pertinente de la spécificité du test de Wassermann.⁵

LANDSTEINER PROSECTEUR, ULTIMES ANNÉES VIENNOISES (1908-1919)

En décembre 1907, Landsteiner devient prosecteur*, chef du service d'anatomo-pathologie du *Wilhelminenspital* à Vienne. Il est maître de conférences (*Privatdozent*) en 1903, professeur adjoint d'anatomo-pathologie en 1911. Mais il n'abandonne pas la recherche et entreprend, en collaboration avec Constantin Levaditi de l'Institut Pasteur à Paris, d'importants travaux sur l'agent de la poliomyélite : ils établissent sa transmissibilité au singe et en décrivent plusieurs caractères importants (filtrabilité à travers des bougies de porcelaine, conservation dans la glycérine, résistance à la congélation, à la dessiccation). En immunologie fondamentale, le génie scientifique de Landsteiner s'exprime dans l'imposante série de ses quinze « Communications sur les antigènes » (*Mitteilung über Antigene*) publiées entre 1912 et 1921, où il fait une critique argumentée de la théorie « sélective » d'Ehrlich et lui oppose une théorie finement « inductive » de la production des anticorps.

* Dans le monde médical germanique, le prosecteur (*Prosektor*) est le médecin-chef d'une « prosecture » (*Prosektur*), c'est-à-dire du service d'anatomo-pathologie d'un hôpital.

EXILS: LA HAYE (1920-1923), NEW YORK (1923-1943)

Landsteiner, marié en 1916, est père d'un petit Ernst depuis 1917. Il subit, comme tous les Viennois, la terrible misère qui écrase la petite Autriche après l'effondrement de l'Empire ; en outre, dans ce contexte de délabrement économique et politique, toute recherche médicale lui semble désormais impossible.

La famille quitte Vienne en janvier 1920, pour La Haye, où Landsteiner est nommé prosecteur à l'hôpital de la Croix-Rouge. En Hollande, sa situation matérielle s'améliore, mais sa situation professionnelle ne le satisfait pas, sa passion de la recherche reste inassouvie. Sollicité par Simon Flexner, directeur de l'Institut Rockefeller, il accepte un poste dans cette institution et, en avril 1923, quitte La Haye pour New York.

Landsteiner est membre de l'Institut Rockefeller jusqu'à sa retraite en 1939. Il s'adonne avec passion à la recherche et reprend son exploration des groupes sanguins :

- avec son assistant Charles Philip Miller, il montre la présence des antigènes du système ABO sur les hématies des singes anthropoïdes ;
- avec Philip Levine, il confirme la subdivision du groupe A en sous-groupes A1 et A2, établit leur transmission probablement héréditaire et leur répartition différente entre Blancs et Noirs ;
- en 1926, Landsteiner et Levine montrent la présence de substances A et B sur les spermatozoïdes humains.⁶ Ce résultat est un des premiers arguments en faveur de la répartition ubiquitaire des antigènes du système ABO ;
- en 1927, Landsteiner et Levine découvrent les antigènes M et N du système MNS, ainsi que l'antigène P du système P ;
- en 1930, consécration suprême, Landsteiner est lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine pour la « découverte des groupes sanguins humains » ;
- enfin, en 1940-1941, Landsteiner et Wiener décrivent le « facteur rhésus », initialement mis en évidence, dès 1937, par Levine.

Les travaux américains de Landsteiner ne se limitent pas aux groupes sanguins :

- avec la bactériologiste Clara Nigg, il conduit d'importants travaux sur le typhus et, principalement, sur les conditions de culture *in vitro* des rickettsies ;
- enfin, avec les immunologistes John Lesh Jacobs et Merrill Wallace Chase, Landsteiner consacre de nombreux travaux à l'étude des mécanismes d'allergie cutanée et d'anaphylaxie chez l'animal, qui font de lui un des

« découvreurs » du monde de l'allergie et de l'immunité cellulaire.

À sa retraite, Landsteiner garde un laboratoire à l'Institut Rockefeller. C'est là que, le 24 juin 1943, il est pris des violentes douleurs thoraciques d'un angor aigu. Il meurt le 26 juin 1943. Son corps est incinéré, ses cendres enterrées au *Prospect Hill Cemetery*, dans l'île de Nantucket où il était souvent venu en vacances avec sa famille. Son épouse Helene meurt peu après, le 25 décembre 1943 ; elle est enterrée avec lui.

RÉSONANCES

La stature scientifique de Karl Landsteiner est impressionnante. Son principal titre de gloire, consacré par le Nobel, est assurément la découverte des groupes ABO. Mais on doit à son génie opiniâtre plusieurs autres avancées biomédicales majeures. Sa bibliographie est immense, qui rassemble, de 1892 à 1943, 346 publications.⁷ Son nom résonne encore dans diverses circonstances :

- la maladie de Donath-Landsteiner, ou hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, décrite en 1904 ;⁸
- le « *Karl Landsteiner Memorial Award* », décerné chaque année depuis 1954, par l'*American Association of Blood Banks* (AABB), à l'auteur d'une contribution importante au progrès en transfusion sanguine ;
- le « *Avery-Landsteiner Preis* », décerné tous les deux ans depuis 1973 par la *Deutsche Gesellschaft für Immunologie* ;
- la Journée mondiale des donneurs de sang, célébrée le 14 juin, en souvenir du 14 juin 1868, date de naissance de notre héros. •

RÉFÉRENCES

1. Aymard JP. Karl Landsteiner. L'homme des groupes sanguins. Paris, L'Harmattan, 2011.
2. Landsteiner K. Über die Folgen der Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wien klin Woch 1897;10:439-44.
3. Landsteiner K. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien klin Woch 1901;14:1132-4.
4. Decastello von A, Sturli A. Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Münch med Woch 1902;49:1090-5.
5. Waugh M. The Viennese contribution to venereology. Br J Venereal Dis 1977;53:247-51.
6. Landsteiner K, Levine P. On group specific substances in human spermatozoa. J Immunol 1926;12:415-8.
7. Anonyme. Karl Landsteiner 1868-1943. J Immunol 1944;48:1-16. Bibliographie établie par Merrill W. Chase et l'équipe des bibliothécaires de l'Institut Rockefeller.
8. Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale Hämoglobinurie. Münch med Woch 1904;51:1590-3.

